

Connectivity in the visual system; evidence from modeling, fMRI and DTI = Connectiviteit in het visuele systeem : bewijs op basis van modeleren, fMRI en DTI

Citation for published version (APA):

Capalbo, M. (2008). *Connectivity in the visual system; evidence from modeling, fMRI and DTI = Connectiviteit in het visuele systeem : bewijs op basis van modeleren, fMRI en DTI*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080509mc>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080509mc](https://doi.org/10.26481/dis.20080509mc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 May. 2023

Samenvatting

Stel, u wordt op een dag blind wakker. U zou zich al snel realiseren hoe belangrijk visuele perceptie is en tegelijkertijd hoe vanzelfsprekend het is als u gewoon kan zien. Het deel van de hersenen dat verantwoordelijk is voor visuele perceptie, *het visuele systeem*, kan onderverdeeld worden in hersengebieden, waarbij elk gebied een specifieke functie en locatie heeft. Om te begrijpen hoe het visuele systeem werkt, is het van belang te weten hoe die verschillende gebieden met elkaar verbonden zijn, oftewel wat de *connectiviteit* van het visuele systeem is. Dat is niet alleen van belang om te kunnen achterhalen hoe de verschillende gebieden met elkaar samenwerken maar het kan ook van belang zijn bij patiënten met hersenbeschadiging. In dit proefschrift wordt de connectiviteit van het visuele systeem onderzocht met verschillende methoden. Allereerst zijn er computermodellen gemaakt van het visuele systeem van apen, vervolgens zijn bij mensen de locatie en omvang van de belangrijkste hersengebieden van het visuele systeem in kaart gebracht, en ten slotte zijn de verbindingen tussen deze gebieden onderzocht met moderne biomedische beeldvormingstechnieken.

In **hoofdstuk 1** wordt een inleiding gegeven in de hersenstructuren en methoden genoemd in dit proefschrift. De paradoxen en problemen in de hedendaagse kennis over het visuele systeem worden eveneens beschreven. De hersenstructuren die betrokken zijn bij visuele perceptie zijn onder te verdelen in drie groepen: de sub-corticale kernen, de ‘vroege’ visuele gebieden en de ‘hoge’ visuele gebieden. In de ogen wordt licht dat op de retina valt omgezet in een neurale signaal. Dit neurale signaal gaat eerst naar de *sub-corticale kernen*. In dit proefschrift zijn vooral de Lateral Geniculate Nucleus (LGN), de Superior Colliculus (SC) en de Pulvinar (Pul) van belang. Deze kernen dienen waarschijnlijk als ‘schakelstations’ voor het neurale signaal. De ‘vroege’ visuele gebieden worden zo genoemd omdat men ervan uitgaat dat het neurale signaal na de sub-corticale kernen eerst naar deze gebieden toe gaat. De vroege visuele gebieden beschreven in dit proefschrift zijn: V1, V2, V3, V3A, VP en V4v. Deze gebieden onderscheiden zich van andere gebieden doordat zij een topografische representatie van de buitenwereld bevatten. De ‘hoge’ visuele gebieden (V4, MT, MST, FEF, LOC, FFA and PPA in dit proefschrift) danken hun naam aan het feit dat zij verantwoordelijk zijn voor de ‘hogere’ functies van het visuele systeem, namelijk het herkennen van bepaalde kenmerken van de visuele wereld zoals bijvoorbeeld kleur (V4), beweging (MT) of gezichten (FFA). Men gaat ervan uit dat het visuele signaal van de sub-corticale kernen naar de vroege visuele gebieden gaat en daarna pas naar de hogere visuele gebieden. Deze aanname wordt echter in twijfel getrokken in dit proefschrift.

Er bestaan verschillende onderzoeksmethoden om het visuele systeem te onderzoeken. In dit proefschrift zijn de volgende methoden van belang: tracers, microelectrode recording, fMRI en DTI. Met *neuro-anatomische tract tracing* methoden oftewel *tracers* kan een onderzoeker vaststellen of twee hersengebieden door neuronen verbonden zijn. Dit gebeurt door een bepaalde stof in te spuiten in het ene gebied en vervolgens te kijken of deze stof aankomt in het andere gebied. Bij *microelectrode recording* steekt men een elektrode rechtstreeks in een hersengebied om vast te stellen wanneer het neurale signaal aankomt in dat hersengebied. Dit noemt men ook wel *single unit recording* of single cell recording. Voor beide methoden moet men het hersenweefsel beschadigen en daarom kunnen deze methoden alleen bij proefdieren gebruikt worden. Voor het onderzoek in dit proefschrift zijn deze methoden niet gebruikt, wel is uitgebreid gebruik gemaakt van eerder met deze methoden verzamelde

gegevens. Voor de studies in dit proefschrift is gebruik gemaakt van fMRI en DTI. Met *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) kan gemeten worden welk deel van het brein actief is tijdens het uitvoeren van een bepaalde taak. Met *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) kunnen de verbindingen tussen de verschillende hersengebieden in kaart gebracht worden. Beide technieken zijn onschadelijk voor een proefpersoon en kunnen daarom op mensen toegepast worden. Daar staat wel tegenover dat deze technieken alleen indirect bewijs leveren, in tegenstelling tot de eerder genoemde methoden.

De huidige modellen van de structuur van het visuele systeem bevatten een aantal problemen en paradoxen. Ondanks uitgebreid onderzoek in dit veld zijn de huidige modellen zeer verschillend van structuur. De beschikbare onderzoeksresultaten leiden niet tot een eenduidige structuur en de structuur van het model blijkt vaak afhankelijk te zijn van de gebruikte onderzoeksmethode. Tevens zijn de modellen niet compleet en zijn zij beperkt tot een bepaald deel van het visuele systeem. Daarnaast zijn er recente onderzoeksresultaten die niet verklaard kunnen worden door de huidige modellen. Zo laat fMRI-onderzoek zien dat patiënten met beschadigingen in de vroege visuele gebieden toch nog vrijwel normale activiteit hebben in de hoge visuele gebieden, terwijl single unit recording onderzoek laat zien dat het visuele signaal soms tegelijk of eerder aankomt in de hoge visuele gebieden dan in de vroege visuele gebieden. Beide resultaten zijn moeilijk te verklaren met de assumptie dat het visuele signaal altijd van de sub-corticale kernen via de vroege gebieden naar de hoge gebieden gaat.

In **hoofdstuk 2** wordt daarom gezocht naar een nieuw model van het visuele systeem, waarmee de bovenstaande paradoxen wellicht beter verklaard kunnen worden en enkele problemen opgelost. Zoals hierboven beschreven lijkt de structuur van het visuele systeem in sommige gevallen niet compatibel met de timing in het visuele systeem; het visuele signaal komt bijvoorbeeld eerder aan in de FEF dan in V2, terwijl V2 veel lager in de structuur staat dan de FEF. Daarom hebben wij een nieuwe *computationele* methode ontwikkeld waarbij we de gegevens over timing en structuur combineren, om op zoek te gaan naar een model dat beide soorten gegevens kan verklaren. De connectiviteitsdata komen uit een database waarin vele honderden tracer studies van het apenbrein zijn gecombineerd (www.cocomac.org). De timing data komen uit eerder gedaan single unit recording onderzoek. Uit de resultaten blijkt dat een structuur waarbij de sub-corticale kernen direct verbonden zijn met de hogere visuele gebieden (de vroege visuele gebieden worden dus ‘overgeslagen’) wel compatibel is met de al bekende structuur- en timing data. Tevens tonen we aan dat de nieuwe structuur die wij voorstellen de paradox weldegelijk oplost - in tegenstelling tot eerdere studies – en dat de nieuwe structuur ‘dwingend’ genoeg is om tot een eenduidige structuur te leiden. Deze sub-corticale verbindingen zouden ook de eerder genoemde fMRI-resultaten kunnen verklaren; het bestaan van een directe route naar de hogere visuele gebieden zou verklaren waarom mensen met zwaar beschadigde vroege visuele gebieden normale activiteit kunnen hebben in de hogere visuele gebieden. In hoofdstuk 3 en 4 wordt daarom een poging gedaan om ook de connectiviteit van het menselijk brein in kaart te brengen.

In **hoofdstuk 3** worden de visuele gebieden in kaart gebracht met fMRI, zodat vervolgens de verbindingen tussen die gebieden onderzocht kunnen worden. De belangrijkste hoge visuele gebieden, vroege visuele gebieden en sub-corticale kernen worden hiertoe gelokaliseerd. De sub-corticale kernen worden zelden bestudeerd, maar zij zijn hier van belang omdat wij specifiek op zoek zijn naar verbindingen tussen deze kernen en de hogere visuele gebieden. Om al deze gebieden en kernen te lokaliseren

zijn de proefpersonen gescand in een MRI-scanner terwijl zijn naar visuele stimuli keken die ontworpen zijn om specifieke gebieden te activeren. Op deze manier zijn met fMRI de LGN, de SC, de PUL, V1, V2, V3, V3A, VP, V4v, hMT+, FEF, FFA, PPA, LOC en V4 gelokaliseerd. Hierbij moet worden opgemerkt dat hoewel de locatie van de gebieden op deze manier betrouwbaar vastgesteld kan worden, de exacte omvang van de gebieden afhankelijk is van de gehanteerde statistische drempelwaarde. Het lokaliseren van V4 bleek minder succesvol dan verwacht. Opmerkelijk was dat de stimuli ontworpen voor het lokaliseren van FEF effectiever bleken voor het lokaliseren van de sub-corticale kernen dan de origineel daarvoor ontworpen stimuli. Door de gelokaliseerde gebieden te projecteren in de originele MRI-beelden van het brein van de individuele proefpersonen, zijn deze lokalisaties zeer geschikt als startpunt voor onderzoek naar connectiviteit in het menselijk brein.

In **hoofdstuk 4** wordt de connectiviteit in het menselijk brein onderzocht. Er is nog relatief weinig bekend over de verbindingen in de hersenen van de mens, omdat de gebruikelijke onderzoekstechnieken niet of slecht toegepast kunnen worden op de mens. In dit hoofdstuk wordt DTI gebruikt om de verbindingen in het visuele systeem in kaart te brengen. Met DTI kan de 'hersenvezelrichting' in het hele brein van levende mensen gemeten worden. In principe wordt de waterdiffusie gemeten, water diffundeert namelijk sterker in de richting van de vezel dan in andere richtingen. Met deze gegevens is het mogelijk om door middel van *vezeltractographie* te onderzoeken of de hersenvezels een aaneengesloten baan vormen tussen twee hersengebieden. Om de locatie en omvang van de gebieden te achterhalen gebruiken we de resultaten uit hoofdstuk 3. Vanwege de resultaten uit hoofdstuk 2 werden de sub-corticale verbindingen in het bijzonder onderzocht. Het feit dat de verbindingen waarvan het bestaan zeker is (tussen de sub-corticale kernen en de verbinding van de LGN naar V1) betrouwbaar gevonden werden, verleent enige validiteit aan de rest van de resultaten. We vonden relatief veel verbindingen tussen de sub-corticale kernen en de hoge visuele gebieden FEF, PPA en FFA. De Superior Colliculus, ook een sub-corticale kern, was echter met relatief weinig gebieden verbonden.

In dit proefschrift wordt bewijs geleverd voor de stelling dat een model van het visuele systeem met daarin verbindingen tussen sub-corticale kernen en hoge visuele gebieden twee paradoxen kan oplossen, terwijl het minder nadelen heeft dan eerdere modellen. In **hoofdstuk 5** wordt uitgebreid ingegaan op deze conclusie. Tevens wordt beschreven hoe de connectiviteit van het gehele visuele systeem het beste beschreven kan worden. Is dit afhankelijk van de taak die het systeem op dat moment uitvoert? Staan de verschillen tussen het apen- en het mensenbrein een generalisatie in de weg? Als laatste worden de mogelijkheden voor verder onderzoek beschreven. Het modeleerwerk uit hoofdstuk 2 laat een duidelijke vraag open. Kan de paradox tussen structuur en timing ook verklaard worden door verschillende signaal-doorgeef-snelheden in verschillende typen neuronen? Met de structuur uit hoofdstuk 3 als beginpunt kan de connectiviteit van het menselijke visuele systeem ook onderzocht worden met functionele en effectieve connectiviteit. Met Bayesiaanse statistiek zouden nog meer soorten data over de connectiviteit van het visuele systeem tot één model gesmeed kunnen worden. Tenslotte wordt de mogelijkheid geopperd om procesmodellen te maken waarbij biologisch plausibele, artificiële neurale netwerken de met fMRI gemeten hersenactiviteit verklaren.